

頭頸部癌発症の危険因子に関する臨床統計学的研究

福島 麻衣

Clinical study on risk factors of head and neck cancers.

Mai FUKUSHIMA

緒言

頭頸部癌の発症には様々な危険因子が挙げられる。従来から指摘されている喫煙や飲酒、慢性炎症、機械的刺激に加え、近年では様々なウイルス感染も、一部の頭頸部癌の危険因子であることが分かってきた¹⁾。

C型肝炎ウイルス (hepatitis C virus: HCV) は、感染し肝臓に炎症を起こすことにより、慢性肝炎、肝硬変を経て、一部が肝癌を発症することが指摘されているが、最近、肝臓以外に発症する肝外病変が注目されている。肝外病変には、クリオグロブリン血症、膜性増殖性糸球体腎炎、晩発性皮膚ポルフィリン症、シェーグレン症候群、慢性甲状腺炎や悪性リンパ腫、また、口腔症状としては口腔扁平上皮癌を生じうる口腔潜在性悪性病変 (Oral potentially malignant disorder: OPMD)²⁾である口腔扁平苔癬などが挙げられている^{3, 4)}。また、HCV感染者は、肝臓以外の癌に罹患した場合においても、癌の罹患年齢が若く、死亡率が高いことが示されており⁵⁾、最近の海外の報告において HCV感染者は頭頸部癌を発症しやすい可能性が指摘され^{6, 7)}、肝外症状との関連も含め、注目を集めている。

本邦では、HCV と口腔癌・頭頸部癌の関係についての研究は、1990 年代の

Nagao ら^{8,9)}の報告がみられるのみで、発生部位や関与の程度について詳細に調査された研究がなく、不明な部分が多い。本研究では、岡山大学病院頭頸部がんセンター受診患者を対象に、HCV 感染に着目し、全身疾患や喫煙、年齢、性別などの他の発癌に関する危険因子とともに、その関連性について検討し、さらに、HCV 感染率と頭頸部癌発症の関連性について報告した Mahale ら⁶⁾および Nagao ら^{8,9)}の研究と比較することにより、国別、地域別および経時的な影響について検討する。

対象ならびに方法

2008 年～2017 年に岡山大学病院耳鼻咽喉・頭頸部外科、形成外科、口腔外科再建系および頭頸部がんセンターに入院した頭頸部癌と診断された患者を対象とした後向き観察研究を計画した。本研究は岡山大学施設内の倫理委員会から研究の承認を得た（申請番号：1604-016）。診断部位はわが国の頭頸部癌取り扱い規約 2012 年を参考とした¹⁰⁾。頭頸部癌（head and neck cancer: HNC）患者を HNC 群とし、コントロール群は、2014 年～2017 年に同三診療科で入院加療した頭頸部癌以外の患者とした。

組み入れ基準は HCV 抗体検査を行っていることと、35 歳以上であることとした。35 歳を基準とした理由は、輸血のスクリーニングや注射器・針の再利用禁止などの感染予防対策が開始された時期^{11,12)}を参考とし、それ以前に生まれた患者を対象としたためである。参加拒否の申し出があった患者は除外した。

診断時の問診票とカルテをもとにデータを抽出した。患者基本情報である性

別、年齢、診断、Body mass index(BMI)、全身疾患や癌の既往の有無に加え、喫煙歴、飲酒歴などの危険因子、および、HCV 感染の有無、肝機能異常の有無と頭頸部癌発症との相関について、カイ二乗検定を用いて検討した。肝機能については、本院の採用している基準値に準じて、AST は 36U/L 以上、ALT は 43U/L 以上、 γ -GT は 61U/L 以上を異常ありとみなした。糖尿病については日本糖尿病学会の診断基準に準じて、未治療で HbA1c が 6.5%以上、もしくは糖尿病の治療を受けている患者を糖尿病ありとみなした¹³⁾。喫煙歴については、毎日 1 箱 (20 本) 以上、1 年以上の喫煙を喫煙有とし¹⁴⁾、Pack-years (1 日の喫煙本数/20×喫煙年数) を求めた。飲酒歴に関しては、問診をもとに Sake index (1 日アルコール換算量×飲酒年数)¹⁵⁾ を求めたが、患者が飲酒量や飲酒年数をはっきりと答えられない等の場合で Sake index の計算が困難な患者については、習慣的な飲酒の有無のみを調査した。今回は、国民健康・栄養調査の項目に基づき、週 3 回以上の飲酒のある患者 (過去にあった患者) は習慣的な飲酒ありとみなし、機会飲酒は習慣的な飲酒なしと判断した。癌の既往に関しては、HNC 群では今回診断された病変が再発・転移でないことを区別するために、Warren and Gates¹⁶⁾ の重複癌の診断基準に沿って、先行癌と続発癌がいずれも悪性と証明されていること、それぞれが互いに離れて独立していること、一方が他方の転移である可能性が否定されていることを条件に癌の既往ありとした。

それぞれの危険因子と発癌の関係についてカイ二乗検定で分析した。HNC 群とコントロール群の比較を行い、発癌のオッズ比と 95%信頼区間 (Confidence interval: CI) を計算した。 p 値<0.05 を統計的に有意であるとみなした。統計

解析は statmateV (ATMS, GraphPad, Inc., San Diego, CA, USA) を使用した。

また、図 1 の左に示したように、口腔癌に着目して、口腔領域で口唇を除いた口腔癌 (Oral cancer: OC) 群と、それ以外の頭頸部癌 (Others) 群に分類し、それぞれの変数についてコントロール群との比較検討を行った。また、図 1 の中央に示したように、HNC 群から SCC 以外を除外した群を HNC-SCC 群とした。OC 群は Nagao ら⁸⁾、HNC-SCC 群は、Nagao ら⁹⁾ の研究と条件が同一となっており、HCV 感染に関して、それらの文献の結果と比較検討を行った。加えて、図 1 の右に示したように、HNC 群から口唇、唾液腺、甲状腺、鼻・副鼻腔、食道、聴器、その他 (原発不明癌など) を除外し、病理組織型で Adenoid cystic carcinoma, Melanoma, Lymphoma, Unclassified carcinoma など除外した上皮系悪性腫瘍患者を、中咽頭癌 (Oropharyngeal 群) とそれ以外 (Non-oropharyngeal 群) に分類し、Mahale ら⁶⁾ の研究と条件が同一となるようにした。HCV 感染に関して、同文献の結果と比較検討を行った。

結果

表 1 に、HNC 群 512 人の診断名を示し、表 2 にコントロール群 495 人の入院の契機となった病名を示した。

表 3 に HNC 群、コントロール群の頭頸部癌における危険因子の特徴を示した。HNC 群の男女比は男性が 75.98% (389 人)、女性が 24.02% (123 人) であった。コントロール群の男女比は男性が 52.73% (261 人)、女性が 47.27% (234 人) であった。HNC 群の平均年齢は 66.2 歳 (SD = 11.66 歳)、コントロール群

の平均年齢は 62.2 歳 (SD = 11.90 歳) であった。その他, HNC 群の 22.07% (113 人) とコントロール群の 15.56% (77 人) に糖尿病があり, HNC 群の 68.36% (350 人) とコントロール群の 36.97% (183 人) が喫煙者であった。HNC 群の喫煙者 (350 人) のうち, Pack-years の値が「1-25」であったのは 23.4% (82 人), 「26-50」は 40% (140 人), 「51-100」は 14.9% (52 人), 「>100」は 2.6% (9 人) で, 19.1% (67 人) は不明であった。なお, 飲酒に関しては, HNC 群の習慣的飲酒のある患者のうち, 問診で飲酒量や飲酒年数を正確に回答でき, Sake index を計算できた患者は約 2 割と少数であった。なお, 習慣的な飲酒のあった患者は HNC 群で 300 人 (58.59%), コントロール群で 197 人 (39.80%) であった。また, HNC 群の 31.05% (159 人) とコントロール群の 8.48% (42 人) に何らかの癌の既往を認めた。HNC 群の 6 人に肝癌の既往があったが, HCV 抗体陽性者は 1 人のみであった。

表 4 に, 表 3 で示した危険因子と頭頸部癌との関係について, カイ二乗検定の結果を示した。この解析によって, 頭頸部癌患者には, 男性, 糖尿病, 痩せ, 喫煙者, 飲酒者, 癌の既往のある患者が有意に多いことが示された。性別の男性対女性のオッズ比は 2.84 (95%CI = 2.17-3.71)。糖尿病のオッズ比は 1.54 (95%CI = 1.12-2.12)。痩せのオッズ比は 2.68 (95%CI = 1.77-4.07)。喫煙のオッズ比は 3.75 (95%CI = 2.87-4.89)。飲酒のオッズ比は 2.47 (95%CI = 1.90-3.22)。癌の既往のオッズ比は 4.86 (95%CI = 3.36-7.02) であった。

次に, 表 5 に, HNC 群, コントロール群の HCV 感染率と肝機能について示した。HCV 抗原陽性率は HNC 群で 1.56% (8 人), コントロール群で 0.61% (3 人), HCV 抗体陽性率は HNC 群で 3.91% (20 人), コントロール群で 2.22%

(11 人)。肝機能異常に関しては、HNC 群の 11.13% (57 人) とコントロール群の 7.27% (36 人) が AST に異常値を示し、HNC 群の 7.03% (36 人) とコントロール群の 7.07% (35 人) が ALT に異常値を示した。また、HNC 群の 22.66% (116 人) とコントロール群の 13.94% (69 人) が γ -GT に異常値を示した。

表 6 に、表 5 で示した危険因子と頭頸部癌との関係について、カイ二乗検定の結果を示した。この解析によって、頭頸部癌患者には、AST 異常と γ -GT 異常の患者が有意に多いことが示された。HCV コア抗原のオッズ比は 2.60 (95%CI = 0.69-9.87)。HCV コア抗体のオッズ比は 1.79 (95%CI = 0.85-3.77)。AST のオッズ比は 1.60 (95%CI = 1.03-2.48)。ALT のオッズ比は 0.9960 (95%CI = 0.61-1.61)。 γ -GT のオッズ比は 1.81 (95%CI = 1.30-2.51) であった。

表 7 に OC 群と Others 群に分類した際の、危険因子と頭頸部癌の関係について示した。OC 群では、口腔癌患者に痩せ、癌の既往がある患者が有意に多く、Others 群では、頭頸部癌患者に男性、糖尿病、痩せ、喫煙者、飲酒者、癌の既往のある患者、AST 異常患者、 γ -GT 異常患者が有意に多いことが示された。Others 群と HNC 群は近い特徴をもっていた。今回の変数の中では、特に OC 群に特徴的な、HNC 群と異なる危険因子は認めなかった。

表 8 に Oropharyngeal 群と Non-oropharyngeal 群それぞれとコントロール群の HCV 抗体陽性率を、Mahale ら⁶⁾の結果とともに示した。Oropharyngeal 群の HCV 抗体陽性者は 53 人中 3 人 (5.66%)、Non-oropharyngeal 群の HCV 抗体陽性者は 345 人中 15 人 (4.35%) であり、コントロール群の HCV 抗体陽性率 (2.22%) より高い値を示した。しかし、カイ二乗検定でそれぞれをコントロ

ール群と比較した結果は、統計学的な有意差は認めなかった。

図 2 に OC 群とコントロール群の HCV 抗体陽性率に関する比較を、Nagao ら⁸⁾の結果とともに示した。本研究の OC 群の HCV 抗体陽性率は 150 人中 6 人 (4.00%) で、HNC 群の HCV 抗体陽性率である 3.91% (20 人) に近い割合を示し、コントロール群の HCV 抗体陽性率 (2.22%) より高い値を示したが、カイ二乗検定の結果、統計学的な有意差は認めなかった。

また図 3 に HNC-SCC 群とコントロール群の HCV 抗体陽性率に関する比較を、Nagao ら⁹⁾の結果とともに示した。本研究の HNC-SCC 群の HCV 抗体陽性率は 433 人中 18 人 (4.16%) であり、コントロール群の HCV 抗体陽性率 (2.22%) より高い値を示したが、カイ二乗検定の結果、統計学的な有意差は認めなかった。

考察

今回の研究で、頭頸部癌患者に、男性、糖尿病、痩せ、喫煙習慣、飲酒習慣、癌の既往、AST 異常、 γ -GT 異常が多いことが示された。また、頭頸部癌の中で領域別に、口腔と口腔以外の頭頸部癌との比較検討を行ったが、今回の検討項目の中では、特に口腔癌に特徴的な危険因子は認めなかった。

頭頸部癌の最も一般的な危険因子である、喫煙に関しては、HNC 群と Others 群をコントロール群と比較した際、HNC 群と Others 群に有意に喫煙者が多いことが示されたが、OC 群とコントロール群との比較においては有意差を認めなかった。口腔癌の危険因子として、喫煙は筆頭に挙げられており、多くの報告

17, 18, 19) に示され、一般的にも受け入れられている。しかしながら、今回の結果は異なるものであった。これにはコントロール群の喫煙率（36.97%）が高いことが影響しているものと考えられる。岡山県の喫煙率は男性 30.7%、女性 7.6%と報告され、ほぼ全国平均（男性：31.1%、女性：9.6%）であり大きな差はない²⁰⁾。そのため、今回高い喫煙率が観察された理由として、耳鼻咽喉科領域の患者が多く含まれ、喫煙が原因の一つとなりうる良性や炎症性の鼻腔・咽頭の疾患が含まれていることが挙げられる。口腔では、喫煙が原因となる疾患が少ないことから、口腔外科領域での過去の報告でのコントロール群での喫煙率は決して高くないものであり、口腔領域での口腔癌に関する臨床研究での結果とは異なる結果となったと考えられる。

また飲酒に関しては、HNC 群と Others 群をコントロール群と比較した際に、HNC 群と Others 群に有意に飲酒者が多いことが示されたが、OC 群とコントロール群の比較においては有意差を認めなかった。2005 年国民健康・栄養調査によると、習慣飲酒者（週 3 日以上で、清酒に換算し 1 日 1 合以上飲酒する者）は 20.8%であった。本研究の HNC 群、コントロール群においては、1 日 1 合以上という条件が加わっていないものの、一般より高い飲酒率であった。実際の臨床においては、問診により飲酒量を数値化して把握することは難しい²¹⁾。飲酒量を正確に答えられない患者も多く、また、問診を行う医療者側の主観により影響を受けやすい項目であり、飲酒項目に関するリスク因子の正確な評価は困難であると考えられた。

BMI については、HNC 群、OC 群、Others 群の腫瘍群すべてにおいて、有意に痩せの患者が多く、肥満の患者は有意に少ない結果となった。頭頸部癌の

性格上、期間や程度には差があるものの摂食や嚥下機能への障害の可能性がある、それに伴って低栄養状態や痩せが生じる可能性は否定できない。また、他臓器での癌の既往などの他の因子に影響されている可能性も否定はできない。しかしながら、肥満に有意差を持って逆の相関がみられたことから、痩せは危険因子として成立しうると考える。今後、栄養状態や頭頸部癌の Stage 別などの詳細な検討が必要と考えられた。

頭頸部領域の悪性腫瘍の原因となるウイルスとしてヒトパピローマウイルス (HPV) がよく知られている。HPV は子宮頸癌の原因として広く知られているが、中咽頭癌の 48% に HPV が確認されるなど、直接的な発生の原因として示されている²²⁾。一方、ウイルスの持つ直接的な臓器組織に対する発癌作用とは別に、ウイルス感染症が誘因となり悪性腫瘍を生じることがある。今回着目した HCV でも、悪性リンパ腫を生じる因子として示されており、近年では、Mahale ら⁶⁾ は頭頸部癌の症例 409 例を統計学的に検討した報告において、HCV 感染症が頭頸部癌の危険因子であるとする報告がなされた。同報告では頭頸部癌を Oropharyngeal 群と Non-oropharyngeal 群に分類し、喫煙に関連した癌(肺, 食道, 膀胱)の患者をコントロール群として検討を行った結果、Oropharyngeal 群と Non-oropharyngeal 群ともに、有意に HCV 抗体陽性者が多かったと報告している。また、1990 年代ではあるが、我が国においては Nagao ら^{8,9)} による口腔癌患者、頭頸部癌患者における HCV 感染率の報告がある。口腔癌における報告では、1995 年に北九州地域において、口腔癌患者の 24%、非癌患者のコントロールの 10.6% が HCV 抗体陽性であり、口腔癌患者に有意に HCV 抗体陽性者が多かったと報告している⁸⁾。また頭頸部扁平上皮癌においては、1997 年に

頭頸部癌患者の 16.7%，非癌患者のコントロールの 6.5%が HCV 抗体陽性であり，頭頸部癌患者に有意に HCV 抗体陽性者が多かったと報告している⁹⁾。

今回の研究では，HCV 感染については，HNC 群とコントロール群の比較において，統計学的な有意差は認めなかったものの，HNC 群はコントロール群の 2 倍近い HCV 抗体陽性率を認めた。また，Mahale ら⁶⁾と同様に，特定の部位や病理組織型を除外し，発生部位により Oropharyngeal 群と，Non-oropharyngeal 群とに分類し，コントロール群と HCV 抗体陽性率の比較を行ったが，Oropharyngeal 群 5.66%，Non-oropharyngeal 群 4.35%，コントロール群 2.22%であり，統計学的な有意差は認めないものの高い HCV 抗体陽性率が確認された。

今回の研究においては対象群の条件ならびに症例数による違いも影響する。Mahale ら⁶⁾の報告での頭頸部癌症例は 409 例であった一方，Nagao らの報告では，口腔癌 100 例⁸⁾，頭頸部癌 305 例⁹⁾と症例数はやや少なかった。しかしながら，多数症例を検討した Mahale ら⁶⁾は，癌専門病院の性格上，コントロール群に喫煙に関連した癌（肺，食道，膀胱）の患者を選択した上で，腫瘍患者間での比較が行われており，Limitation として非癌患者のコントロール群と比べるほうがよいと考察している。本研究では，口腔外科，耳鼻咽喉・頭頸部外科，形成外科での治療患者のうち非頭頸部癌の患者をコントロール群としたが，その中で他臓器に癌の既往のある患者は 8.5%であった。なお，Nagao ら^{8,9)}の研究のコントロール群は，歯科疾患などの Non-malignant disease とされているが，癌の既往についての記載はなく詳細は不明である。いずれにせよ，コントロール群に含まれる症例により影響を受けることも示唆される。

特に、HCV については国や地域により感染率に差があることから、地域性が影響していることも考えられる。さらに、検査方法の進歩など、時代により変化してきていることも鑑みる必要がある。現在、HCV 感染のスクリーニングには HCV 抗体検査が用いられており、HCV 抗体価に応じて HCV 核酸増幅検査を行い、HCV キャリア（現在 HCV に感染している）、HCV 既往感染、HCV 非感染を判定している。世界の HCV キャリア率は 2.2～3.0%、キャリア数は 1.3～1.7 億人と言われている²³⁾。また、我が国の一般献血者における HCV 抗体陽性率は 1～2%であり、それより HCV 感染者数は約 150 万人と推定されている²⁴⁾。推定の HCV 感染者数の中には、通院・入院して治療を受けている患者、感染が判明しているが継続した治療を受けていないキャリア（放置者）、自分が感染していることを知らないキャリアを含んでいる。また年代別には、年齢が高いほど感染率が高く、60 代以上の感染率が特に高い。また、我が国においても、地域別感染率には差がある²⁵⁾。今回の研究でのコントロール群の HCV 抗体陽性率は、おおよそ我が国の HCV 感染率と近い値を示していたが、Nagao ら^{8,9)}の非癌患者のコントロール群での HCV 抗体陽性率は 10.6%、6.5%と、一般的な HCV 感染率より高い数値を示しており、当時の我が国の一般的な HCV 感染率より高い数値を示している。HCV の感染経路が、医療行為を介するもの、覚せい剤静脈注射、家庭内感染、民間療法、売血など多岐にわたり²⁶⁾、地域や時代の社会的状況の影響があり、さらに東日本と比較して西日本の HCV 感染率が高いことも考慮すべき事項である。Nagao ら^{8,9)}の報告の近県にあたる Setoguchi ら²⁷⁾の佐賀県での報告では、HCV 抗体陽性率を、慢性肝疾患での死亡率が高い地域で 10.6%、低い地域でも 4.6%と報告をしており、全国を平均し

た HCV 抗体陽性率より高い数値であることがわかる。

さらにコントロール群を考える上で地域性以外に、それぞれの研究施設間で、HCV 抗体検査の感染症スクリーニングとしての実施状況が異なるため、症例選択のバイアスが生じている可能性は否定できない。また、検査方法の変遷による影響も考えられる。HCV 感染のスクリーニングには HCV 抗体の測定が有用で、現在第一世代から第三世代まで開発されている。第一世代は HCV ウイルス非構造 (NS) 領域の一部である NS3 から NS4 領域に対応した抗原を使用した測定系であり、その後 Core 領域抗原を測定系に加えた第二世代、さらに NS5 領域抗原を加えた測定系が第三世代である。第三世代法でのスクリーニングは 2000 年代前半より開始され、本研究のデータは全て第三世代法を使用している。第三世代 HCV 抗体検査は、感度、特異性ともに優れており、今後、本検査によるスクリーニング検査結果をもとにした報告が増えるものと考えられる。

本研究の結果では、有意差は認められないものの、口腔を含め頭頸部のいずれの部位の癌症例においても、HCV 感染率が 2 倍程度高いことが示されており、過去の報告を鑑みるに、HCV 感染が頭頸部がんの発生に何らかの関連性があることは否定できない。前述したように HCV 感染症は、その特徴ある感染経路から患者自身の生活習慣や習癖などが影響する疾患であり、口腔や咽頭は、飲酒や喫煙など外的刺激の影響を受けやすいことが推察される。しかし、HCV 自身の肝臓での発癌性や、口腔での扁平苔癬など他臓器での疾患を誘発することから、頭頸部領域をはじめ、他部位において癌を誘発する可能性が考えられる。HCV が肝癌を発症させる機序としては、直接的、間接的な影響が指摘されており、直接的な影響としては、癌抑制遺伝子である p53 の抑制、間接的な影響と

しては、慢性炎症による遺伝子変異の蓄積により癌化が生じるとされている²⁸⁾。一方、HCVは、肝臓以外の組織でも低レベルのウイルス複製が検出されている。その分子機構は不明なままであったが、Ono ら²⁹⁾の研究において、マイクロRNA の miR-122 非依存的に増殖可能な変異ウイルスは、肝臓では出現しにくいものの、miR-122 阻害剤の投与や、肝外組織での持続感染によって出現されることが示唆された。よって、肝臓以外でも、ウイルスそのものが存在し、さらに複製していることから、さまざまな組織においても肝癌と同様の発癌メカニズムの存在する可能性が考えられる。

また、今回、全身的要因との関係について肝機能異常に注目した研究を行った結果、AST 異常の患者と γ -GT 異常の患者に有意に頭頸部癌が多いことが示された。本検査値はともに比較的短期間に変動する数値であり、その患者の肝機能を長期に表すものではないが、少なくとも肝機能の低下と頭頸部癌との関連性を示唆するものであり、今回の HCV を含め消化器系との密接な連携をもった研究が望まれるところである。

近年、健康意識の増大に伴い、癌危険因子である喫煙率の低下や、定期的な癌検診などが行われており、肝炎に関しても 2002 年頃より健康増進法による肝炎ウイルス検診が施行されている。また、インターフェロン治療に加えて 2014 年 9 月にダクラタスビルやアスナプレビルを中心とした新しい薬剤治療の保険導入が開始され、より多くの患者で C 型肝炎の治療を目指すことができるようになった。その一方で、経年的に肝癌などによる死亡者も増加することが予想され、我が国における HCV キャリア患者数は減少するものと考えられる。しかしながら、前述したように、肝臓以外でのウイルスの存在から、今後も継続し

た観察と、臨床データの蓄積が重要と考える。

次に、本研究の限界について示す。①本研究は横断研究であるため、頭頸部癌患者の中での HCV 抗体陽性率を算出することは可能であるが、HCV 抗体陽性者の中での頭頸部癌の発生率は不明であることが挙げられる。いずれは HCV 抗体陽性者の頭頸部癌発症率を調査することが不可欠で、可及的多数の患者で調査することが望ましい。②コントロール群の標本抽出について、HCV 抗体検査を施行している患者というバイアスが生じていること。③一施設の調査であること。④ 他のウイルスの存在など、調査していない交絡因子の存在が無視できないこと。⑤生物学的な影響、癌化の機序のさらなる解明には追加の研究が必要とされる。

また、今回は発癌リスクに関する研究であり、初診時および診断時のデータを使用しているため、予後や経過についても今後の発表課題とした。

結論

岡山大学病院頭頸部がんセンター治療患者を対象として、頭頸部癌の危険因子について臨床統計学的に研究を行い、男性、喫煙者、習慣飲酒者、痩せ、糖尿病、他臓器での癌の既往、AST 異常、 γ -GT 異常が危険因子として抽出された。しかしながら、過去に危険因子として報告されている HCV 感染に関しては、口腔癌を含めた頭頸部癌患者では、対照群の 2 倍の感染率であったが、有意差は認められなかった。

謝辞

稿を終えるにあたり，本研究を行う貴重な機会を与えていただき，終始懇切なる御指導と御校閲を賜りました岡山大学大学院医歯薬学総合研究科顎口腔再建外科学分野 飯田征二教授に深甚なる謝意を表します。また，懇切なる御指導と御校閲を賜った岡山大学病院医歯薬学総合研究科耳鼻咽喉・頭頸部外科学分野 西崎和則教授ならび岡山大学病院医歯薬学総合研究科形成再建外科学 木股敬裕教授に厚く御礼申し上げます。また，研究調査にあたり，御理解御協力をいただきました口腔外科（再建系）水川展吉講師，頭頸部がんセンター 小野田友男前副センター長をはじめ，頭頸部がんセンターの諸先生各位，メディカルスタッフ各位に厚く御礼申し上げます。

文献

- 1) Vidya, A., Harish, S., Subhas, B., Veena, S. and Shruthi, H. : Human papilloma virus associated squamous cell carcinoma of the head and neck. *J SexTransm Dis.*, **2015**, 791024, 2015.
- 2) Mortazavi, H., Baharvand, M. and Mehdipour, M. : Oral potentially malignant disorders: an overview of more than 20 entities. *J Dent Res Dent Clin Dent Prospects.*, **8**, 6-14, 2014.
- 3) Rosenthal, E., Cacoub, P. : Extrahepatic manifestations in chronic hepatitis C virus carriers. *Lupus*, **24**, 469-482, 2015.
- 4) 長尾由美子, 佐田通夫: C型肝炎ウイルスと肝外病変. 日消誌 **96**, 1249-1257, 1999.
- 5) Allison, R.D., Tong, X., Moorman, A.C., et al. : Increased incidence of cancer and cancer-related mortality among persons with chronic hepatitis C infection, 2006–2010. *J Hepatol.*, **63**, 822-828, 2015.
- 6) Mahale, P., Sturgis, E.M, Tweardy, D.J., Ariza-Heredia, E.J. and Torres, H.A. : Association Between Hepatitis C Virus and Head and Neck Cancers. *J Natl*

- Cancer Inst.*, **108**, 1-13, 2016.
- 7) Economides, M.P., Amit, M., Mahale, P.S., et al. : Impact of chronic hepatitis C virus infection on the survival of patients with oropharyngeal cancer. *Cancer*, **17**, 1-6, 2017.
 - 8) Nagao, Y., Sata, M., Tanikawa, K., et al. : High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with oral cancer. *J Oral Pathol Med.*, **24**, 354-360, 1995.
 - 9) Nagao, Y., Sata, M., Itoh, K., et al. : High prevalence of hepatitis C virus antibody and RNA in patients with head and neck squamous cell carcinoma. *Hepatol Res.*, **7**, 206-212, 1997.
 - 10) 日本頭頸部癌学会（編）：頭頸部癌取扱い規約，第5版，32-51，金原出版，東京，2012.
 - 11) 吉澤浩司：輸血とC型肝炎．日輸血会誌 **37**, 703-711, 1991.
 - 12) 厚生省保健医局：予防接種等の接種器具の取扱いについて．健医結発6号，健医感発3号，1988.
 - 13) 日本糖尿病学会（編書）：糖尿病診療ガイドライン2016，南江堂，5-6, 2016.
 - 14) Alexandrov, L.B., Ju, Y.S., Haase, K., et al. : Mutational signatures associated with tobacco smoking in human cancer. *Science*, **354**, 618-622, 2016.
 - 15) 宮原 裕：頭頸部悪性腫瘍の発がん要因（第1報）．喫煙，飲酒の影響に関する臨床的検討．日耳鼻，**84**, 47-53, 1981.
 - 16) Warren, S. and Gates, O. : Multiple primary malignant tumors. *Am J Cancer.*, **16**, 1358-1414, 1932.
 - 17) Blot, W.J., McLaughlin, J.K., Winn, D.M., et al. : Smoking and drinking in relation to oral and pharyngeal cancer. *Cancer Res.*, **48**, 3282-3287, 1998.
 - 18) Negri, E., La Vecchia, C., Franceschi, S. and Tavani, A. : Attributable risk for oral cancer in northern Italy. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.*, **2**, 189-193, 1993.
 - 19) Diktat, R.P. and Kashner, S. : Tobacco habits and risk of lung, oropharyngeal and oral cavity cancer. *Int J Epidemiol.*, **29**, 709-614, 2000.
 - 20) 国立がん研究センターがん情報サービス「がん登録・統計」
https://ganjoho.jp/reg_stat/statistics/dl/index.html.（参照年月日：2016年12月10日）
 - 21) 加藤孝邦，内田正興，鎌田信悦，他：下咽頭・頸部食道癌の臨床的検索 -

- とくに咽喉頭異常感症との対比 - . 日気食会報, **36**, 353-362, 1985.
- 22) Maruyama, H., Yasui, T., Ishikawa-Fujisawa, T., et al. : Human papillomavirus and p53 mutations in head and neck squamous cell carcinoma among Japanese population. *Cancer Sci.*, **105**, 409-417, 2014.
 - 23) WHO Fact sheet, Media centre. Update October 2017 Hepatitis C.
Available at : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs164/en/>.
Accessed January 17, 2017.
 - 24) 鎌江伊三夫, 熊田博光, 小林正宏, 他 : 日本における C 型肝炎の疫学, 治療および医療経済. 肝臓, **55**, 589-603, 2014.
 - 25) Tanaka, J., Kumagai, J., Katayama, K., et al. : Sex-and Age-Specific Carriers of Hepatitis B and C Viruses in Japan Estimated by the Prevalence in the 3,485,648 First-Time Blood Donors during 1995-2000. *Intervirology*, **47**, 32-40, 2004.
 - 26) 清澤研道 : C 型肝炎の地域発生. 肝臓, **36**, 455-457, 1995.
 - 27) Setoguchi, Y., Yamamoto, K., Ozaki, I., et al. : Prevalence of chronic liver diseases and anti-HCV antibodies in different districts of Saga, Japan. *Gastroenterol Jpn.*, **26**, 157-161, 1991.
 - 28) Liang, T.J. and Heller, T. : Pathogenesis of Hepatitis C–Associated Hepatocellular Carcinoma. *Gastroenterology*, **127**, S62-S71, 2004.
 - 29) Ono, C., Fukuhara, T., Motooka, D., et al. : Characterization of miR-122-independent propagation of HCV. *PLoS Pathogens.*, **13**:e1006374, 2017.

表題脚注

岡山大学大学院医歯薬学総合研究科

機能再生・再建科学専攻

口腔・顎・顔面機能再生制御学講座

顎口腔再建外科学分野（主任：飯田征二教授）

図の説明

図 1. HNC 群サブグループの分類

左に示したように、HNC (head and neck cancer) 群のうち、口腔領域で口唇を除いた口腔癌 (Oral cancer: OC) 群と、それ以外の頭頸部癌 (Others) 群に分類した。また中央に示したように、HNC 群から SCC 以外を除外した群を HNC-SCC 群とした。加えて、右に示したように、HNC 群から口唇、唾液腺、甲状腺、鼻・副鼻腔、食道、聴器、その他 (原発不明癌など) を除外し、次に病理組織型で Adenoid cystic carcinoma, Melanoma, Lymphoma, Unclassified carcinoma など除外した上皮系悪性腫瘍患者を、中咽頭癌 (Oropharyngeal 群) とそれ以外 (Non-oropharyngeal 群) に分類した。

図 2. 本研究 OC 群と Nagao ら⁸⁾の比較

本研究および Nagao ら⁸⁾の OC (oral cancer) 群とコントロール群の患者数, HCV (hepatitis C virus) 抗体陽性者数, および HCV 抗体陽性率の比較 (カイ二乗検定) を示した。

図 3. 本研究 HNC-SCC 群と Nagao ら⁹⁾の比較

本研究および Nagao ら⁹⁾の HNC-SCC (head and neck squamous cell carcinoma) 群とコントロール群の患者数, HCV (hepatitis C virus) 抗体陽性者数, および HCV 抗体陽性率の比較 (カイ二乗検定) を示した。